

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)
[First Hit](#)

☐ [Generate Collection](#)

L1: Entry 3 of 8

File: JPAB

Aug 12, 1997

PUB-NO: JP409208598A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 09208598 A
TITLE: ANTIULCER MEDICINE

PUBN-DATE: August 12, 1997

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
NAKAMURA, MOTOYUKI	
NAKASUMI, TETSUO	
YOSHIZAWA, TOYOKICHI	
MINAGAWA, YUMIKO	

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
NIPPON MEKTRON LTD	

APPL-NO: JP08037482
APPL-DATE: January 31, 1996

INT-CL (IPC): C07 J 63/00; A61 K 31/56; A61 K 31/575; A61 K 31/70; A61 K 35/78

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an antiulcer medicine containing friedelan-3- β -ol or a β -sitosterol compound as an active ingredient, exhibiting an antiulcer action, especially exhibiting an improving effect on a hydrochloric acid ethanol gastric mucosa lesion in an acute gastric ulcer model, and free from a side effect.

SOLUTION: This antiulcer medicine contains frledelan-3- β -ol of formula I or a compound of formula II (R is H, a group of formula III or a group of formula IV) (namely, β -sitosterol, β -sitosterol-3-0-6-palmitoyl- β -D-glucoside or β -sitosterol-3-0- β -D-glucoslde) as an active ingredient. The antiulcer medicine is prepared in the form of powder, granules, tablets, sugar-coated tablets, capsules, solutions, etc., and administered e.g. at a dose of 0.1-500 mg/kg body once to five times a day.

COPYRIGHT: (C)1997, JPO

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-208598

(43) 公開日 平成9年(1997) 8月12日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 J 63/00			C 0 7 J 63/00	
A 6 1 K 31/56	AAH		A 6 1 K 31/56	AAH
31/575	ACL		31/575	ACL
31/70	ABE		31/70	ABE
// A 6 1 K 35/78			35/78	C
審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全 5 頁)				

(21) 出願番号	特願平8-37482	(71) 出願人	000230249 日本メクトロン株式会社 東京都港区芝大門1丁目12番15号
(22) 出願日	平成8年(1996) 1月31日	(72) 発明者	中村 基之 茨城県北茨城市磯原町磯原630-1
(31) 優先権主張番号	特願平7-336104	(72) 発明者	中隅 哲郎 ブラジル国サンパウロ州サンパウロ市オン ゼ・デ・ジューニョ951番地
(32) 優先日	平7(1995)11月30日	(72) 発明者	吉澤 豊吉 茨城県北茨城市大津町北町1-1-8
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	皆川 優美子 茨城県北茨城市中郷町上桜井330-1
		(74) 代理人	弁理士 吉田 俊夫

(54) 【発明の名称】 抗潰瘍剤

(57) 【要約】

【解決手段】 フリーデラン-3-β-オール、β-シトステロール、β-シトステロール-3-O-6-パルミトイル-β-D-グルコシドまたはβ-シトステロール-3-O-β-D-グルコシドを有効成分とする抗潰瘍剤。

【効果】 エスピニエイラ・サンタのアルコール抽出物の1成分であるフリーデラン-3-β-オールおよびβ-シトステロール化合物類は、抗潰瘍作用、特に急性胃潰瘍モデルに対する塩酸エタノール胃粘膜病変に対して顕著な改善効果を示す。特に、フリーデラン-3-β-オールは、抗潰瘍作用の点で市販の抗潰瘍剤よりも若干劣るが、同時に鎮痛抗炎症活性を有することが確認されており、この化合物は非ステロイド性消炎鎮痛剤が示す胃腸障害(潰瘍の発生)などといった副作用を起こすことなく、抗潰瘍剤を兼ねた鎮痛抗炎症剤としても使用可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 フリーデラン-3- β -オールを有効成分としてなる抗潰瘍剤。

【請求項2】 β -シトステロールを有効成分としてなる抗潰瘍剤。

【請求項3】 β -シトステロール-3- β -D-グルコシドを有効成分としてなる抗潰瘍剤。

【請求項4】 β -シトステロール-3- β -D-グルコシドを有効成分としてなる抗潰瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗潰瘍剤に関する。更に詳しくは、植物からの抽出成分を有効成分とする抗潰瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】今日迄に抗潰瘍作用を示す数多くの化合物が報告されているが、それらの多くは化学的手段により合成されたものであり、それらの性質上連続的な服用による様々な副作用を避け得ないのが現状である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、副作用のない植物からの抽出物を有効成分とする抗潰瘍剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】かかる本発明の目的は、フリーデラン-3- β -オール、 β -シトステロール、 β -シトステロール-3- β -D-グルコシドまたは β -シトステロール-3- β -D-グルコシドを有効成分とする抗潰瘍剤によって達成される。

【0005】

【発明の実施の形態】これらの化合物は、エスピニエイラ・サンタ(Maytenus ilicifolia)のアルコール抽出エキス中に含まれ、そこから分離される。エスピニエイラ・サンタは、ブラジルにおいて民間薬として用いられ、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腸内発酵などの特効薬として知られているニシキギ科の植物である。本発明においては、抽出に際してその葉部を用いるが、その抽出物が抗潰瘍作用を有することは全く知られていない。

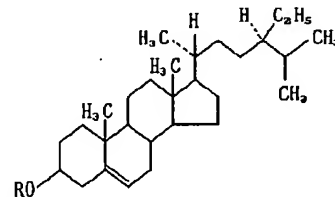
【0006】アルコール抽出は、エスピニエイラ・サンタの生の葉部または乾燥、粉碎した葉部について、メタノール、エタノール、n-ブタノール等のアルコール、好ましくはメタノールを用いて、一般に還流条件下で行われる。抽出液からアルコールを留去し、濃緑色粉末状のアルコール抽出エキスを得る。

【0007】このアルコール抽出エキスを、クロロホルムと水との間で溶媒間分配し、そのクロロホルム層から溶媒を留去すると濃緑色の油状物が得られ、水層から溶媒を留去すると黄褐色の粉末がそれぞれ得られる。このクロロホルム層からの油状物をn-ヘキサンに溶解させ、その可溶部から溶媒を留去することにより濃緑色の油状

物が、また不溶部から黒色の油状物が得られる。

【0008】このn-ヘキサン不溶性の黒色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、各20mlずつのフラクション1~100に分画すると、フラクション10~15からはフリーデラン-3-オン(フリーデリン)が、またフラクション24~50からはフリーデラン-3- β -オール(エビフリーデリノール)がそれぞれ得られた。これらの各化合物はいずれも公知の化合物であり、抗潰瘍作用のみられるフリーデラン-3- β -オールの同定は、その理化学的性質を比較することによって行われた。

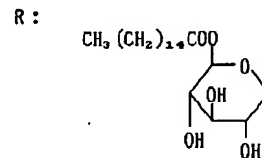
【0009】また、n-ヘキサン不溶性の濃緑色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、各20mlずつのフラクション1~100に分画すると、フラクション50~60からは β -シトステロールが得られた。更に、n-ヘキサン不溶性の黒色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムまたはクロロホルム：メタノール(50：1、30：1、10：1または8：1)混合溶媒で順次溶出し、各20mlずつのフラクション1~250に分画すると、フラクション190~210からは β -シトステロール-3- β -D-グルコシドが、またフラクション240~250からは β -シトステロール-3- β -D-グルコシドがそれぞれ得られた。これらの各化合物はいずれも公知の化合物であり、それらの同定は理化学的性質を比較することによって行われた。



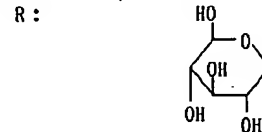
β -シトステロール

R : H

β -シトステロール-3- β -D-グルコシド



β -シトステロール-3- β -D-グルコシド



【0010】フリーデラン-3- β -オールおよびこれらの β -シトステロール化合物類は、いずれもエタノール胃

粘膜病変に対する抗潰瘍作用を有することが見出された。

【0011】これらの抗潰瘍作用を有する化合物は、散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、液剤などの形で提供され、経口投与、非経口投与、吸入、経直腸投与、局所投与などにより投与される。非経口投与には、皮下注射、静脈内注射、筋肉内投与、鼻孔内投与又は注入などが含まれる。用いられる量は、一般に1回当たり約0.1～500mg/kg体重の範囲内であり、通常1日に1～5回投与される。ただし、正確な用量は、患者の年齢、体重、症状、投与経路などを考慮して、前記範囲内から決められる。また、その毒性は低く、経口投与での急性毒性をウィスター系雄性ラットについて調べたところ、3000mg/kg(p.o.)でも死亡例はみられなかった。

【0012】

【発明の効果】エスピニエイラ・サンタのアルコール抽出物の1成分であるフリーデラン-3-β-オールおよびβ-シトステロール化合物類は、抗潰瘍作用、特に急性胃潰瘍モデルに対する塩酸エタノール胃粘膜病変に対して顕著な改善効果を示している。特に、フリーデラン-3-β-オールにおいては、抗潰瘍作用の点では市販の抗潰瘍剤よりも若干劣るものの、同時に鎮痛抗炎症活性を有することが確認されており、従ってこの化合物は非ステロイド性消炎鎮痛剤が示す胃腸障害(潰瘍の発生)などといった副作用を起こすことなく、抗潰瘍剤を兼ねた鎮痛抗炎症剤としても使用可能である。

【0013】

【実施例】次に、実施例について本発明を説明する。

【0014】実施例

野生エスピニエイラ・サンタの乾燥葉3.2kgを、30Lのメタノールを用いて還流温度で2回加熱抽出し、溶媒を留去して、濃緑色粉末状のメタノール抽出エキス153.3g(試料1)を得た。このメタノール抽出エキスを、クロロホルムと水で溶媒間分配し、それぞれの溶媒を留去して、クロロホルム層からは58.0gの濃緑色の油状物(試料2)を、また水層からは82.9gの黄褐色粉末(試料3)をそれぞれ得た。更に、試料2をn-ヘキサンに溶解させ、その可溶部から溶媒を留去することにより、12.0gの濃緑色の油状物(試料4)を、またその不溶部から41.9gの黒色の油状物(試料5)をそれぞれ得た。

【0015】(1)試料5 11gをシリカゲルカラム(メルク社製品 Kieselgel Art 7734)1000mlを用いたクロマトグラフィに付し、クロロホルムで溶出し、各20mlずつのフラクション1～100に分画した。

【0016】フラクション10～15からは、116mgの淡黄色結晶を得、これをクロロホルムで再結晶して、90mgの無色の針状晶(試料6)を得た。

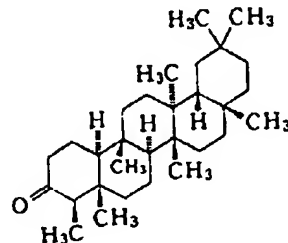
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 213.2(s), 59.5(d), 58.2(d), 53.1(d), 42.8(d), 42.1(s), 41.5(t), 41.3(t), 39.7(s), 39.2(t), 38.3(s), 37.4(s), 36.0(t), 35.6(t),

35.3(t), 35.0(q), 32.7(t), 32.4(t), 32.1(q), 31.8(q), 30.5(t), 30.0(s), 28.2(s), 22.3(t), 20.2(q), 18.7(q), 18.2(t), 17.9(q), 14.6(q), 6.8(q)

【0017】このような理化学的性質は、Magn. Reson. Chem. 第23巻第616頁(1985)および同誌第25巻第39頁(1987)記載のフリーデラン-3-オン(フリーデリン)の理化学的性質と一致した。

【0018】

【化1】



【0019】また、フラクション24～50からは、550mgの淡黄緑色の粉末が得られ、これをクロロホルムで再結晶し、470mgの無色の結晶(試料7)を得た。

$[\alpha]_D^{21.4}$ (c=0.33, CHCl_3)

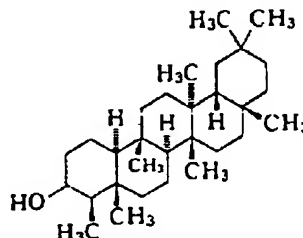
HR-MS: m/z 428.4024[M]

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 72.8(d), 61.4(d), 53.2(d), 49.2(d), 42.9(d), 41.8(t), 39.7(s), 39.3(t), 38.4(s), 37.9(s), 37.1(s), 36.1(t), 35.6(t), 35.4(t), 35.2(t), 35.0(q), 32.8(t), 32.4(t), 32.1(q), 31.8(q), 30.7(t), 30.0(s), 28.2(s), 20.1(q), 18.7(q), 18.3(q), 17.6(t), 16.4(q), 15.8(t), 11.6(q)

【0020】このような理化学的性質は、QUIM ICA NOV A 第13巻第4号(1990)およびJ. Am. Chem. Soc. 第78巻第5041頁(1956)記載のフリーデラン-3-β-オール(エビフリーデリノール)の理化学的性質と一致した。

【0021】

【化2】



【0022】エタノール胃粘膜病変に対する作用: 試料7を0.5%ナトリウムカルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液にけん濁したものを、0.5ml/匹(125mg/kgに相当するように調製したもの)の投与量で、ラット(6週令の雄性 CrJ Wister を購入後、1週間検疫馴化したもの)に金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与し、胃潰瘍誘発剤投与の前処理を行った。なお、Control群には、0.5% CMC水溶液を同用量投与し、また対照薬群には、市販

の抗潰瘍剤であるセトラキサート(Cetraxate)の0.5%CMC水溶液を125mg/kgの投与量で投与した。

【0023】ラットを24時間絶食絶水後、塩酸エタノール(150mM塩酸+60%エタノール)1.5mlを経口投与し、その1時間後にエーテル麻酔下で放置致死させ、胃を摘出して3%ホルマリン液中に簡易固定した。その後、大湾部に沿って切開し、潰瘍発生の有無を肉眼的に観察すると共に、写真撮影してコンピュータによる画像処理を行い、潰瘍率(胃体部面積に対する潰瘍部面積の百分率)を測定した。なお、被検物質は、塩酸エタノール投与1時間前に経口投与した。

【0024】得られた結果(n=5)は、次の表1および図1に示される。

表1

試料	潰瘍率(平均値±標準偏差, %)
Control	8.46±3.89
Cetraxate	0.77±0.44
試料7	2.57±1.11

【0025】(2)試料4 10gをシリカゲルカラム(Kiesel gel Art 7734)1000mlを用いたクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、各20mlずつのフラクション1~100に分画した。

【0026】フラクション50~60からは、120mgの淡黄色粉末(試料8)が得られた。このものの理化学的性質は下記の如くであり、市販β-シトステロール(タマ生化学製品)のそれと一致することから、同定が行われた。

¹³C-NMR(CDCl₃-d) δ: 141.0(s), 121.7(d), 71.9(d), 57.0(d), 56.5(d), 50.5(d), 46.2(d), 42.5(s), 42.5(t), 40.1(t), 37.5(t), 36.7(s), 36.3(d), 34.3(t), 32.2(t), 32.1(t), 31.9(d), 29.6(d), 28.3(t), 26.7(t), 24.4(t), 23.4(t), 21.3(t), 19.8(q), 19.5(q), 19.2(q), 18.9(q), 12.1(q), 12.0(q)

【0027】また、試料5 11gをシリカゲルカラム(Kiesel gel Art 7734)1000mlを用いたクロマトグラフィーに付し、

クロロホルム:メタノール容積比=100:0

50:1

30:1

10:1

8:1

の各(混合)溶媒1Lずつで溶出し、各20mlずつのフラクション1~250に分画した。

【0028】フラクション190~210からは、84mgの淡黄色粉末(試料9)が得られた。

FAB-MS(Positive): m/z 837[M+Na]

¹³C-NMR(Pyridine-d₅) δ: 174.3(s), 140.3(s), 122.0

(d), 101.2(d), 79.6(d), 76.1(d), 73.8(d), 73.4(d), 70.3(d), 63.4(t), 56.7(d), 56.1(d), 50.1(d), 45.8(d), 42.3(s), 39.7(t), 38.9(t), 37.2(t), 36.6(s), 36.1(d), 34.2(t), 33.9(t), 31.8(t), 31.8(d), 29.7(t), 29.6(t), 29.4(t), 29.3(t), 29.2(t), 29.1(d), 28.2(t), 26.1(t), 24.9(t), 24.2(t), 23.0(t), 22.6(t), 21.0(t), 19.7(q), 19.3(q), 19.0(q), 18.7(q), 14.0(q), 11.9(q), 11.8(q)

【0029】このような理化学的性質は、J. Nat. Prod. 第5巻第881頁(1987)および Phytochemistry 第27巻第6号第1895頁(1988)記載のβ-シトステロール-3-O-6-パルミトイル-β-D-グルコシドの理化学的性質と一致した。

【0030】また、フラクション240~250からは、112mgの淡黄緑色粉末(試料10)が得られた。

¹³C-NMR(Pyridine-d₅) δ: 141.0(s), 121.9(d), 102.6(d), 78.6(d), 78.5(d), 78.2(d), 75.4(d), 71.8(d), 62.9(t), 56.9(d), 56.3(d), 50.3(d), 46.1(d), 42.5(d), 40.0(t), 39.4(t), 37.5(t), 37.0(s), 36.4(d), 34.3(t), 32.2(t), 32.1(d), 30.3(t), 29.5(d), 28.5(t), 26.5(t), 24.5(t), 23.4(t), 21.3(t), 20.0(q), 19.4(q), 19.3(q), 19.0(q), 12.2(q), 12.0(q)

【0031】このような理化学的性質は、Zhongcaoyao 第19巻第4号第154頁(1988)および Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao 第11巻第8号第828頁(1990)記載のβ-シトステロール-3-O-β-D-グルコシドの理化学的性質と一致した。

【0032】エタノール胃粘膜病変に対する作用: 試料8~10について、試料7と同様に潰瘍率が測定された。ただし、各試料は24時間絶食絶水後のラットに強制経口投与された。得られた結果(n=5)は、次の表2および図2に示される。

表2

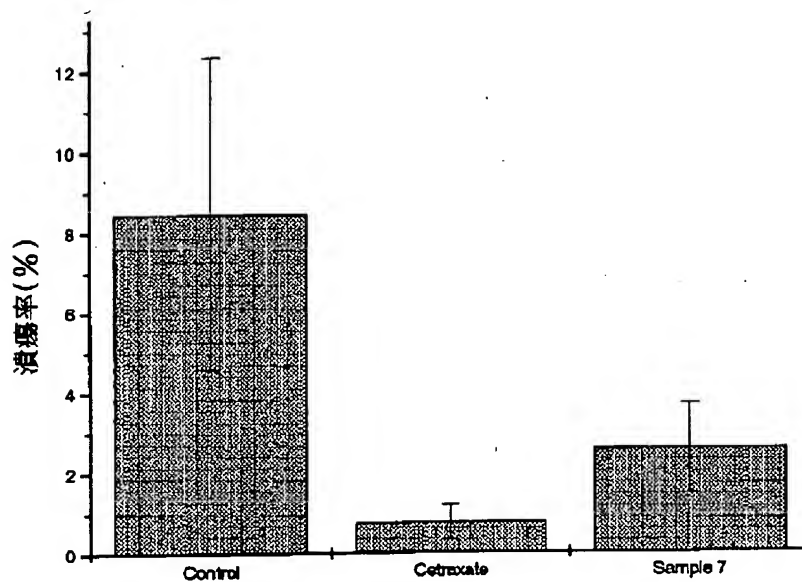
試料	潰瘍率(平均値±標準偏差, %)
Control	11.89±5.00
Cetraxate	2.80±1.90
試料8	4.36±0.96
〃 9	0.80±0.53
〃 10	2.90±2.57

【図面の簡単な説明】

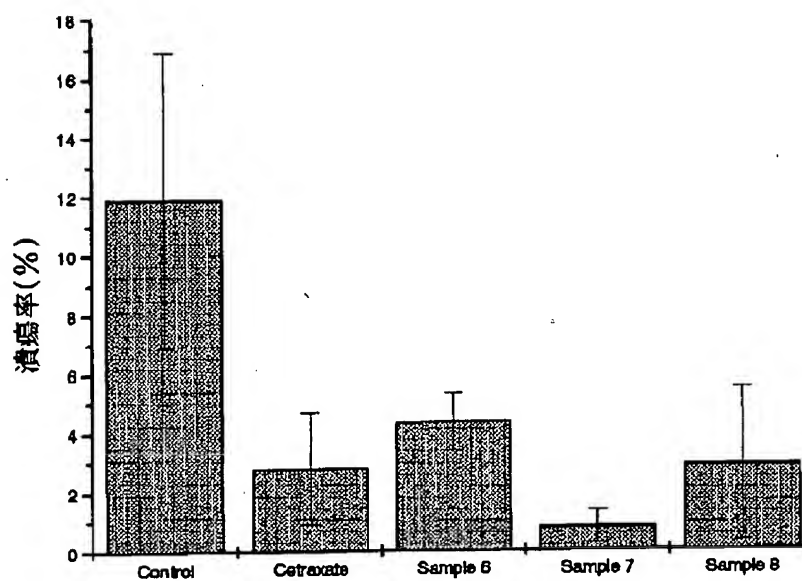
【図1】Control、Cetraxateおよび試料7をそれぞれ投与したときの抗潰瘍作用を示すグラフである。

【図2】Control、Cetraxateおよび試料8~10をそれぞれ投与したときの抗潰瘍作用を示すグラフである。

【図1】



【図2】



【手続補正書】

【提出日】平成8年4月19日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正内容】

【0020】このような理化学的性質は、QUIM ICA NOVA 第13巻第4号第254頁(1990)およびJ. Am. Chem. Soc. 第78巻第5041頁(1956)記載のフリーデラン-3-β-オール(エビフリーデリノール)の理化学的性質と一致した。